

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **035980**

(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2020.09.09

(21) Номер заявки
201891646

(22) Дата подачи заявки
2017.02.02

(51) Int. Cl. *A61K 9/22* (2006.01)
A61K 31/551 (2006.01)
A61K 47/04 (2006.01)
A61K 47/12 (2006.01)
A61K 47/26 (2006.01)
A61K 47/32 (2006.01)
A61K 47/38 (2006.01)

(54) ТАБЛЕТКА КЛОЗАПИНА С ЗАМЕДЛЕННЫМ ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ И СПОСОБ ЕЕ ПОЛУЧЕНИЯ

(31) 2016105536

(32) 2016.02.18

(33) RU

(43) 2018.12.28

(86) PCT/RU2017/000051

(87) WO 2017/142438 2017.08.24

(56) RU-C1-2414903

Raymond C. Rowe et al. Handbook of Pharmaceutical Excipients. Fifth Edition, 2006, 918 pages, p. 139, 346

RU-C2-2325163

RU-C2-2375048

RU-C1-2441651

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ
ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ
"ВАЛЕНТА-ИНТЕЛЛЕКТ" (RU)**

(72) Изобретатель:
**Нестерук Владимир Викторович,
Сыров Кирилл Константинович (RU)**

(74) Представитель:
**Ловцов С.В., Левчук Д.В., Коптева
Т.В., Вилесов А.С., Ясинский С.Я.
(RU)**

(57) Изобретение относится к химико-фармацевтической промышленности и касается средства группы нейролептиков. Фармацевтический состав в виде таблетированной формы с замедленным высвобождением содержит клозапин в качестве активного компонента и в качестве вспомогательных веществ смесь гидроксипропилметилцеллюлозы Метоцел К 100 LV и гидроксипропилметилцеллюлозы Метоцел К4М, микрокристаллическую целлюлозу, коповидон, коллоидный диоксид кремния и фармацевтически приемлемую соль стеариновой кислоты. Способ получения таблетированной формы основан на методе вальцевания. Изобретение обеспечивает получение стабильного фармацевтического состава клозапина в виде таблеток замедленного высвобождения с устойчивыми технологическими свойствами, а также воспроизводимой кинетикой высвобождения активного вещества.

B1

035980

035980

B1

Изобретение относится к химико-фармацевтической промышленности и касается средств группы нейролептиков.

В настоящее время психическое здоровье принадлежит к числу наиболее серьезных проблем, стоящих перед всеми странами, поскольку в тот или иной период жизни такие проблемы возникают, по крайней мере, у каждого четвертого человека. На их долю выпадает 19,5% всех лет жизни, утраченных в результате инвалидности. По данным ВОЗ только в Европейском регионе свыше 4 млн человек страдают шизофренией; примерно 4 млн - биполярными аффективными расстройствами и немного больше - паническими расстройствами.

Лечение психических больных, в частности больных шизофренией, сопряжено с рядом трудностей, среди которых надо отметить отсутствие выраженного терапевтического влияния классических нейролептиков на негативную симптоматику, довольно высокую частоту случаев резистентности при их применении и наличие выраженных побочных эффектов. Многие проблемы в последние годы удалось разрешить за счет внедрения в практику психиатрии так называемых атипичных нейролептиков.

Одним из значимых событий в истории антипсихотических средств стало появление атипичного нейролептика клозапина. Описание первого опыта использования клозапина было представлено в источнике [Gross H., Langner E.//Wien Med Wochenschr. 1966. Vol. 116, pp. 814-816]. Клозапин был исторически первым представителем класса так называемых "атипичных антипсихотиков", т.е. антипсихотиков, отличающихся от традиционной малой вероятностью экстрапирамидных побочных явлений, лучшей переносимостью и меньшим влиянием на секрецию пролактина. Механизм действия клозапина несколько отличается от механизма действия многих нейролептиков. Эти отличия определяют значительные особенности профиля его психотропных эффектов. Антипсихотическое действие клозапина обычно объясняется его способностью блокировать дофаминовые D2-и серотониновые 5-HT₂-рецепторы головного мозга.

В настоящее время клозапин применяют при следующих заболеваниях: шизофрения (в том числе при резистентности к терапии другими нейролептиками или их непереносимости), маниакальные состояния, маниакально-депрессивный психоз, психомоторное возбуждение при психопатиях, эмоциональные и поведенческие расстройства (в том числе у детей), тяжелые расстройства сна [<http://www.vidal.ru/drugs/molecule/259>].

В клинической практике используется выпускаемый препарат Лепонекс (Leronex®), таблетки немедленного высвобождения в дозах по 25 и 100 мг, владельцем регистрационного удостоверения на который является компания "Novartis Pharmaceuticals UK Ltd". Активной фармацевтической субстанцией является клозапин. Каждая таблетка с риской содержит 25 или 100 мг клозапина, а в качестве вспомогательных веществ - магния стеарат, кремния диоксид коллоидный, крахмал кукурузный, тальк, лактозы моногидрат, повидон К30.

Прием клозапина, как правило, рекомендуется начинать с дозы 12,5 мг один или два раза в день с постепенным повышением дозы с 25 до 50 мг в сутки, а при хорошей переносимости препарата достигается запланированная доза от 300 до 450 мг в сутки (прием отдельными дозами) к концу второй недели. Максимальная суточная доза 900 мг. Средний терминальный период полураспада клозапина составляет 12 ч, поэтому для поддержания установившегося состояния необходим многократный прием препарата. Таким образом, желательно получать и применять состав клозапина с замедленным высвобождением.

Из уровня техники [патент RU 2441651 C1, опубл. 10.02.2012] известны таблетки клозапина и способ их получения. Способ заключается в том, что предварительно полученную сухую смесь лактозы, крахмала картофельного и клозапина увлажняют 10% водным раствором коллидона 25, проводят влажную грануляцию, сушку при температуре 45-50°C. Полученные гранулы подвергают сухой грануляции до получения гранул со средним диаметром 1,0-1,5 мм, опудривают аэросилом и стеариновой кислотой и/или ее солью. Полученную смесь таблетуют, при этом получают таблетки со следующим соотношением компонентов, мас. %:

Клозапин	23-42
Лактоза	47-52
Крахмал картофельный	10-20
Коллидон 25	4-5
Аэросил	1-2
Стеариновая кислота	1 -2.

В указанном источнике решается задача повышения биодоступности клозапина. Однако указанные таблетки клозапина не являются составом с замедленным высвобождением.

Как правило, рекомендуется начинать прием клозапина с дозы 12,5 мг один или два раза в день с постепенным повышением дозы с 25 до 50 мг в сутки, а при хорошей переносимости препарата достигается запланированная доза от 300 до 450 мг в сутки (прием отдельными дозами) к концу второй недели. Максимальная суточная доза 900 мг. Средний терминальный период полураспада клозапина составляет

12 ч, поэтому для поддержания установившегося состояния необходим многократный прием препарата. Таким образом, желательно получить состав с замедленным высвобождением.

Из уровня техники [международная заявка WO 2006059194 A2, опубл. 08.06.2006] известен состав с замедленным высвобождением, содержащий клозапин, поливинилпирролидон, полиэтиленгликоль, этилцеллюлозу, тальк, ацетон, спирт и воду. Методом влажного гранулирования получают гранулы с активным веществом, сушат, покрывают оболочкой и загружают в капсулы. Недостатком такого состава является использование токсичных растворителей в технологии его получения.

В качестве ближайшего аналога может быть указан патент RU 2414903 [опубл. 27.03.2011], раскрывающий фармацевтический состав пролонгированного действия для перорального введения, включающий в качестве действующего вещества клозапин и в качестве вспомогательных веществ гидроксипропилметилцеллюлозу, микрокристаллическую целлюлозу, соль стеариновой кислоты, при следующих соотношении ингредиентов, мас.%:

Клозапин	24,33-45,15
Модифицированная диоксидом кремния микрокристаллическая целлюлоза	12,12-37,71
Гидроксипропилметилцеллюлоза	33,95-38,83
Соль стеариновой кислоты	1,00.

Таблетки могут быть покрыты оболочкой, включающей поливиниловый спирт, тальк, полиэтиленгликоль, титана диоксид, приемлемые красители. Способ получения формы заключается в том, что в смеситель загружают просеянные гидроксипропилметилцеллюлозу, клозапин, комплекс микрокристаллической целлюлозы (МКЦ) и двуокиси кремния, перемешивают в течение 7-10 мин при скорости вращения главной мешалки 80-100 об/мин, добавляют просеянный стеарат магния и продолжают смешивание в течение 2-3 мин, перемешивают и передают на стадию таблетирования.

В качестве недостатков можно отметить отсутствие в указанном источнике достаточного количества экспериментов по изучению фармакокинетики указанного состава клозапина, что не позволяет оценить воспроизводимость кинетики высвобождения активного вещества, а также отсутствие данных по изучению стабильности указанной лекарственной формы.

Задача изобретения: разработка способа получения и фармацевтического состава клозапина - таблеток замедленного высвобождения при наличии устойчивых технологических свойств и стабильности, а также воспроизводимой кинетики высвобождения активного вещества.

Технический результат настоящего изобретения заключается в получении стабильного фармацевтического состава клозапина в виде таблеток замедленного высвобождения с устойчивыми технологическими свойствами, а также воспроизводимой кинетикой высвобождения активного вещества.

Задача решается, а технический результат достигается новым составом таблетированной формы с замедленным высвобождением активного начала, содержащим следующие компоненты, мас.%:

Клозапин	30-40
Метоцел (МЕТНОСЕЛ) К 100 LV	20-35
Метоцел (МЕТНОСЕЛ) К4М	10-15
Микрокристаллическая целлюлоза	12-30
Коповидон	2-3
Коллоидный диоксид кремния	0,5-1
Фармацевтически приемлемая соль стеариновой кислоты	0,5- 1.

Целевой профиль замедленного высвобождения составляет по меньшей мере 21 ± 2 ч.

В качестве фармацевтически приемлемой соли стеариновой кислоты может быть использован магния стеарат, кальция стеарат, их смесь.

Предпочтительно массовое соотношение Метоцел К4М и Метоцел К100 LV составляет 30:70.

Активный фармацевтический ингредиент, а именно клозапин (8-хлор-11-(4-метил-1-пиперазинил)-5Н-добензо[b,e][1,4]дiazепин), способен к сцеплению и проявляет плохую подвижность, что подтверждается коэффициентом сжимаемости. Низкая подвижность материала может давать таблетки с повышенной вариабельностью веса и содержания вследствие неравномерного распределения активного вещества в смеси, неравномерную насыпную плотность до уплотнения и, как результат, неравномерное заполнение полости матрицы таблеточного пресса. В связи с этим выбранные производственная формула и процесс должны обеспечивать хорошую текучесть и сжимаемость в готовой смеси.

Нами было обнаружено, что влажная грануляция проявляет тенденцию к потенциальному воздействию на стабильность вследствие влияния влаги и вероятности термического разложения лекарственно-

го вещества во время сушки. Для сухой грануляции методом вальцевания порошкообразные частицы лекарственного вещества и наполнители соединяются под высоким давлением для образования ленты, а перед прессованием (таблетирование) разбиваются для образования гранул размальванием. Также нами обнаружено, что риск неудовлетворительной однородности состава таблетки и отклонение массы таблетки с клозапином может быть снижен при осуществлении контроля фракционного состава и свойств сыпучести. Еще одним объектом изобретения является способ получения таблеток клозапина замедленного высвобождения методом вальцевания, предпочтительно при использовании субстанции клозапина микронизированной с распределением частиц по размеру $d_{90} < 50$ мкм. В частности, гранулометрический состав частиц с $d_{90} < 50$ мкм: d_{90} - 62.62 мкм, d_{50} - 25.86 мкм, d_{10} - 8.23 мкм.

Способ характеризуется тем, что клозапин, комбинацию Метоцел К4М и Метоцел К 100 LV, микрокристаллическую целлюлозу и коповидон просеивают вместе, перемешивают до однородности, добавляют магния стеарат, коллоидный диоксид кремния, перемешивают, смесь уплотняют вальцеванием, добавляют коллоидный диоксид и перемешивают вместе с предварительно уплотненными гранулами с последующим добавлением фармацевтически приемлемой соли стеариновой кислоты, перемешиванием и прессованием таблеток.

Таблетки прессуют в капсулообразной форме.

Предпочтительно перемешивание ведут при скорости мешалки 20 об/мин. Любую из стадий перемешивания осуществляют до однородного состояния, предпочтительно в течение 3-6 мин. На стадии вальцевания может использоваться сетка размером 1.6 мм для предварительной грануляции и 0.63 мм - для тонкой грануляции, процесс осуществляют предпочтительно при гидравлическом давлении 90 бар.

Предложенный способ обеспечивает особенно хорошую текучесть и сжимаемость в готовой смеси при использовании определенных вспомогательных компонентов согласно предложенному составу.

Возможность осуществления изобретения продемонстрирована ниже представленными примерами.

Пример 1.

п/п	Ингредиенты	Поставщик	Мг/табл	%ное содержание	К-во таблеток эквивалентно 100 мг	Общий объем серии (г)
					2333.3	
Интрагранулярные компоненты						
1	Клозапин(партия 050914) ($d_{90} < 50$ микрон).	Nobilus/ Нобилус	100.00	33.33	233.33 г	
2	Метоцел К4М Премиум CR	Colorcon/ Колоркон	30.00	10.00	70.00 г	
3	Метоцел К100 LV Премиум CR	Colorcon/ Колоркон	70.00	23.33	163.33 г	
4	Микрокристаллическая целлюлоза (Авицел рН 102)	КПМ Биополимер	87.40	29.13	203.93 г	
5	Коповидон (Коллидон VA 64)	BASF	7.50	2.50	17.50 г	
6	Коллоидный диоксид кремния (Аэросил 200 Фарма) USP/NF*	Evonik/ Эвоник	1.20	0.40	2.80 г	
7	Магния стеарат НФ /NF/	Macron/ Макрон	1.50	0.50	3.50 г	
Экстрагранулярные компоненты						
8	Коллоидный диоксид кремния (Аэросил 200 Фарма) USP/NF*	Evonik/ Эвоник	0.90	0.30	2.10 г	
9	Магния стеарат НФ /NF/	Macron/ Макрон	1.50	0.50	3.50 г	
Масса таблетки/пластифицированной смеси			300.00	100.0	700.0	г

Пример 2.

п/п	Ингредиенты	Поставщик	Мг/табл	%-ное содержание	К-во таблеток эквивалентно 100 мг	Общий объем серии (г)
					2333.3	700.0
Интрагранулярные компоненты						
1	Клоzapин (партия 050914) (d90<90 микрон).	Nobilus/Нобилус	100.00	33.33	233.33	
2	Метоцел К4М Премиум CR	Colorcon/Колоркон	45.00	15.00	105.00	
3	Метоцел К100 LV Премиум CR	Colorcon/Колоркон	105.00	35.00	245.00	
4	Микрокристаллическая целлюлоза (Авицел рН 102)	КПМ Биополимер	37.40	12.47	87.27	
5	Коллидон VA 64	BASF	7.50	2.50	17.50	
6	Коллоидный диоксид кремния (Аэросил 200 Фарма) USP/NF*	Evonik/Эвоник	1.20	0.40	2.80	
7	Магния стеарат НФ /NF/	Macron/Макрон	1.50	0.50	3.50	
Экстрагранулярные компоненты						
8	Коллоидный диоксид кремния (Аэросил 200 Фарма) USP/NF*	Evonik/Эвоник	0.90	0.30	2.10	
9	Магния стеарат НФ /NF/	Macron/Макрон	1.50	0.50	3.50	
Масса таблетки/пластифицированной смеси			300.00	100.0	700.0	

Пример 3. Способ получения.

1. Просеивание интрагранулярных компонентов.

Через сито ASTM#30 просеивали вместе субстанцию клоzapина, комбинацию Метоцел К4М и Метоцел К 100 LV, Авицел рН 102 и Коллидон VA64.

Через сито ASTM#20 просеивали коллоидный диоксид кремния.

Через сито ASTM#60 просеивали магния стеарат.

2. Смешивание (предварительное компактирование).

Просеянные вспомогательные вещества перемешивали в смесителе. Длительность перемешивания составила 6 мин при 20 об/мин.

Просеянный магния стеарат добавляли к предыдущей фазе и вновь перемешивали. Длительность перемешивания составила 3 мин при 20 об/мин.

3. Уплотнение (компактирование) вальцеванием.

Вышеуказанную смесь поместили в роликотый пресс (Alexanderwerk WP120, оснащенный вальцами 25 мм. Пресс был запущен в работу согласно нижеприведенным параметрам, использовалась сетка размером 1,6 мм для предварительной грануляции и 0,63 мм для тонкой грануляции.

Винтовой питатель об/мин	30
Вальцы об/мин	5
Тонкий гранулятор об/мин	60
Ширина зазора между вальцами	2 мм
Гидравлическое давление	90 бар

4. Просеивание экстрагранулярных вспомогательных субстанций.

Через сито ASTM#20 просеивали Аэросил.

Через сито ASTM#60 просеивали магния стеарат.

5. Смешивание (предварительное смазывание).

В смеситель емкостью 1 л помещали просеянный Аэросил вместе с предварительно уплотненными гранулами. Длительность перемешивания составила 4 мин при 20 об/мин. Просеянный магния стеарат поместили в вышеупомянутый смеситель. Смеситель запустили в работу на 2 мин при 20 об/мин.

6. Прессование.

Пластифицированную смесь помещают в таблеточный пресс с пуансонами типа D (используются 2

станции), прессуют согласно следующих параметров:

Насыпная плотность (г/мл)	0,516
Плотность после уплотнения (г/мл)	0,727
Индекс Карра (%)	29,03
Соотношение по Хауснеру	1,41

Прессование составов как в случае примера 1, так и в случае примера 2 было равномерным, с минимизированным отклонением от установленных параметров (менее 0,31% в отличие от прототипа с 0,96%).

Среднее значение прочности 20,63 Кр.

Пример 4. Изучение кинетики и стабильности таблеток.

Ранее полученные результаты показали, что использование гидроксипропилметилцеллюлозы одной марки, с одной вязкостью, например, как в прототипе или, например, одного из метоцел К4М или К 100 LV, демонстрирует или слишком быстрый, или слишком медленный профиль растворения и всасывания действующего вещества (см. фиг. 1-3). Нами было обнаружено, что комбинация полимеров К4М и К100 LV дает более высокие результаты стабильности и воспроизводимой кинетики высвобождения активного вещества особенно в сочетании с коповидоном.

Цель серии экспериментов - произвести серию таблеток клозапина замедленного высвобождения (ЗВ) методом вальцевания при использовании полимерной комбинации Метоцел К4М и К 100 LV в соотношении 30:70.

Серии различались по концентрации активного вещества и полимера в каждой таблетке. Таблетки были упакованы в блистеры из алюминиевой фольги ("А1и-А1и") и помещены в климатическую камеру на 6 месяцев в условия ускоренных и долгосрочных ("в реальном времени") испытаний.

Содержание примесей определялось методом ВЭЖХ с использованием стандартов. Полученные результаты представлены в таблице.

Состояние			Исходное/через 6 месяцев ускоренного старения		
Название пика	ОВУ	ОВУ по Евр. Ф	прототип	Пример 2	Пример 1
Примесь С*	0,92	0,90	0,03/0,24	0,03/0,1	0,03/0,12
Примесь D**	1,11	1,10	0,03/0,2	-/0,06	0,01/0,04
Примесь А***	1,56	1,60	-/0,14	-/0,08	-/0,1
Примесь В****	1,63	1,70	-/0,18	-/0,03	-/0,02
Неизвестное вещество 1	1,15	-	0,01/0,03	0,01/0,03	0,01/0,03
Неизвестное вещество 2	1,64	-	0,01/0,1	0,01/0,08	0,01/0,06
Неизвестное вещество 3	2,12	-	0,01/0,05	0,01/0,03	0,01/0,03
Содержание воды (по КФ)			4,02%	3,64%	3,48%

* Примесь А 8-хлор-11-(пиперазин-1-ил)-5Н-дibenzo[b,e][1,4] diaзепин.

** Примесь В 4-хлор-1-(2-((4-метилпиперазин-1-ил)карбонил)фенил)бензол-1,2-диамин.

*** Примесь С 8-хлор-5,10-дигидро-11Н-дibenzo[b,e][1,4] diaзепин-11-он.

**** Примесь D 11,11-(пиперазин-1,4-диил)бис(8-хлор-5Н-дibenzo[b,e][1,4] diaзепин).

Таким образом, предложенный состав имеет преимущества в отношении стабильности.

При исследовании на собаках препарат показал необходимое замедленное действие, максимальная концентрация клозапина в плазме крови достигается постепенно и не ранее, чем через 4 ч и поддерживается более 23 ч. Относительная биодоступность составила более 50% от состава немедленного высвобождения с эквивалентной дневной дозой на фоне двукратного приема в сутки.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтический состав в виде таблетированной формы с замедленным высвобождением, содержащий клозапин в качестве активного компонента и вспомогательные вещества, отличающийся тем, что в качестве вспомогательных веществ содержит смесь гидроксипропилметилцеллюлозы Метоцел К 100 LV и гидроксипропилметилцеллюлозы Метоцел К4М, микрокристаллическую целлюлозу, коповидон, коллоидный диоксид кремния и фармацевтически приемлемую соль стеариновой кислоты при следующем содержании, мас. %:

клозапин - 30-40,
 гидроксипропилметилцеллюлоза Метоцел К 100 LV - 20-35,
 гидроксипропилметилцеллюлоза Метоцел К4М - 10-15,
 микрокристаллическая целлюлоза - 12-30,
 коповидон - 2-3,
 коллоидный диоксид кремния - 0,5-1,
 фармацевтически приемлемая соль стеариновой кислоты - 0,5-1.

2. Состав по п.1, отличающийся тем, что содержит клозапин микронизированный с распределением частиц по размеру $d_{90} < 50$ мкм.

3. Состав по п.1 или 2, где массовое соотношение гидроксипропилметилцеллюлозы Метоцел К4М и гидроксипропилметилцеллюлозы Метоцел К100 LV составляет 30:70.

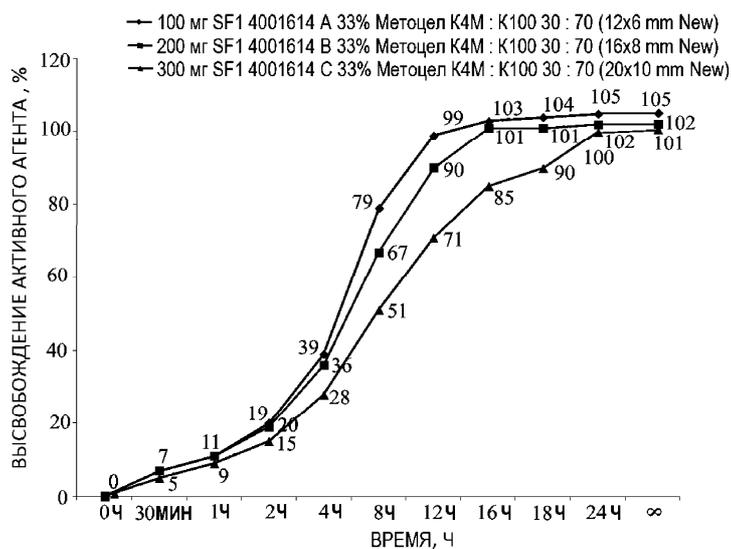
4. Способ получения фармацевтического состава в виде таблетированной формы с замедленным высвобождением по п.1, отличающийся тем, что клозапин, комбинацию гидроксипропилметилцеллюлозы Метоцел К4М и гидроксипропилметилцеллюлозы Метоцел К 100 LV, микрокристаллическую целлюлозу и коповидон просеивают вместе, перемешивают до однородности, добавляют магния стеарат, коллоидный диоксид кремния, перемешивают, смесь уплотняют вальцеванием, добавляют коллоидный диоксид кремния и перемешивают вместе с предварительно уплотненными гранулами с последующим добавлением магния стеарата, перемешиванием и прессованием таблеток.

5. Способ по п.4, отличающийся тем, что перемешивание ведут при скорости мешалки 20 об/мин.

6. Способ по п.5, отличающийся тем, что любую из стадий перемешивания осуществляют в течение 3-6 мин.

7. Способ по п.4, отличающийся тем, что на стадии вальцевания использовалась сетка размером 1,6 мм для предварительной грануляции и 0,63 мм для тонкой грануляции, и процесс осуществляют при гидравлическом давлении $9 \cdot 10^6$ Па.

8. Способ по п.4, отличающийся тем, что готовая лекарственная форма представляет собой таблетку.



Фиг. 1

